

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

N° 258

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michèle CELLIER, née PEAN

Née le 7 février 1929, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

195

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES LEUCOSES A PROMYELOCYTES

Président : M. MARCHAL, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michèle CELLIER, née PEAN

Née le 7 février 1929, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

195

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES LEUCOSES A PROMYELOCYTES



Président : M. MARCHAL, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1959

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaitre (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOIL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

MM.

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELÈVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i>	Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
	{ CABROL (C.)	Obstétrique . . .	{ GRASSET (J.)
	{ DEBEYRE (J.)		{ LE LORIER (G.)
	{ OLIVIER (G.)		{ LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique . .	{ GAUTHIER-VILLARS		{ MERGER (R.)
	{ (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>	{ MORIN (P.)	
	{ BUSSET (F.)	{ RAVINA (J.)	
	{ GOUYGOU (Ch.)	{ ROBÉY (M.)	
Bactériologie . .	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>	Ophtalmologie . .	{ BRÉGEAT (P.)
	{ CHRISTOL (D.)	Orthopédie . . .	{ DESVIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i>		JUDET (R.)
	{ DESGREZ (P.)	Oto-rhino- laryngologie . .	{ AUBRY (M.)
	{ POLONOVSKI (J.)	Parasitologie . .	{ MADURO (R.)
	{ SCHAPIRA (R.)		{ BRUMPT (L.-C.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)	{ CHABAUD (A.)	
Dermato- Syphiligraphie .	DUPERRAT (F.)	Pathologie chirurgicale . . .	{ ABOULKER (P.)
	Tuchmann-Duplessis (H.)		{ BARCAT (J.)
Embryologie . . .	{ COUJARD (R.)		{ BAUMANN (J.)
			{ CAUCHOIX (J.)
Histologie	{ N...		{ DUBOST (C.)
	{ N...		{ FAUREL (J.)
Hydrologie	{ CORNET (A.)		{ FLABEAU (F.)
	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i>		{ GERMAIN (A.)
Hygiène	{ DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		{ GOSSET (J.)
			{ LAURENCE (G.)
Maladies infectieuses . . .	BASTIN (R.)		{ LORTAT-JACOB (J.)
			{ MATHEY (J.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i>		{ OLIVIER (Cl.)
	{ GAULTIER (M.)		{ POILLEUX (F.)
	{ HADENGUE (A.)		{ THOMERET (G.)
			{ VERNE (J.-M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)	Pathologie expérimentale . .	{ LOEPER (J.)
	DAVID (M.)		{ MAURICE (P.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BOUDIN (G.)	Pharmacologie	{ CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)		{ LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRICAIRE (H.)	Physiologie . . .	{ BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRISSAUD (H.)		{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CASTAIGNE (P.)		{ DEJOURS (P.)
	CONTE (M.)	Physique médicale	{ D'JOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEROT (M.)		{ GOUGEROT (L.)
	DOMART (A.)	Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
	LAMOTTE (M.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	LAROCHE (C.-P.)	Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
	MACREZ (Cl.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	MILLIEZ (P.)	Stomatologie . .	{ CERNÉA (P.)
	PÉQUIGNOT (H.)		{ CHAPUT (Mme A.)
	PERRAULT (M.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	RAMBERT (P.)	Urologie	KUSS (R.)
	ROYER (P.)		
	THIEFFRY (St.)		
	TURIAF (J.)		
	WOLFROMM (R.)		
	N...		
Pédiatrie	JOSEPH (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . .	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . .	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)		
	LÉGER (L.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)		
Clinique médicale	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>		
	KOURILSKY (R.)	Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
Clinique neurologique . .	MARCHAL (G.)		
	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires { Milles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

-:-:-:-:-

ANNEE 1959

T H E S E

N°

pour

L E D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

CELLIER Michèle née PEAN

Née le 7.2.1929 à PARIS

-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le

195

-:-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LEUCOSES A PROMYELOCYTES

-:-:-

Président : Monsieur le Professeur MARCHAL

-:-:-

P A R I S - 1 9 5 9

AUX MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550417_0051

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCHAL
Professeur de la Chaire de Clinique des
Maladies du Sang.
Médecin des Hôpitaux.
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de
ma profonde gratitude.

A MADAME LE DOCTEUR PERLES

Chef de Laboratoire Hôpital BROUSSAIS

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a initié à l'hématologie

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BILSKI-PASQUIER

Assistant des Maladies du Sang à l'Hôpital BROUSSAIS

qui nous ont inspiré le sujet de
cette thèse et guidé dans notre
travail, qu'ils trouvent ici
l'expression de notre reconnaissance

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MATHE

Agrégé de Cancérologie

A MONSIEUR M. SAMAMA

Chef de Laboratoire de Coagulation de la Clinique
Hématologique de l'Hôpital BROUSSAIS

qui nous ont aidé dans la
réalisation de ce travail,
qu'ils soient assurés de notre
gratitude.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LEUCOSES A PROMYELOCYTES

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-

Cellule de transition, entre le myéloblaste qui le précède, et le myélocyte qui le suit dans la lignée granulocytaire, le promyélocyte subit déjà l'empreinte de la spécificité mais garde encore de la cellule souche, le reflet de son immaturité.

Les divergences des auteurs reposent donc sur le fait que les uns en font une cellule beaucoup plus proche du myélocyte, les autres insistent particulièrement sur la jeunesse de son cytoplasme.

Dès 1913 PAPPENHEIM en donne la description suivante : "Un leucoblaste granuleux, ou un myélocyte à cytoplasme encore basophile".

SABRAZES insiste la même année sur l'orientation de la cellule dans le sens neutrophile ou éosinophile, et sur la présence d'un archoplasme.

Pour PITTALUGA : c'est un élément à noyau myélocytaire non nucléolé, à cytoplasme basophile comprenant de très nombreuses granulations azurophiles, mêlées à quelques rares granulations différenciées; un archoplasme est présent dans 90 % des cas.

BESSIS rapproche davantage encore le promyélocyte du myélocyte, en insistant sur le fait que le cytoplasme est moins basophile et que les granulations azurophiles diminuent

nettement en faveur des granulations spécifiques.

UNDRITZ au contraire fait du promyélocyte une cellule beaucoup plus jeune. Dans un 1er stade (Promyélocyte I) qui correspond au myéloblaste de FERRATA le noyau est rond et nucléolé, la chromatine fine, le protoplasme bleu vif avec quelques granulations azurophiles au voisinage desquelles la réaction à la peroxydase est positive. Dans le stade suivant (Promyélocyte II) ou stade géant, le protoplasme se charge en granulations peroxydase positive extrêmement nombreuses.

Nous nous en tiendrons pour notre part aux caractères suivants : cellule de grande taille, noyau jeune et nucléolé, généralement rond, parfois encoché; protoplasme bleu et bourré de granulations les unes encore azurophiles, les autres déjà différenciées. Nous opposerons ainsi le promyélocyte : d'une part, au myéloblaste dont les granulations sont rares et uniquement azurophiles, d'autre part au myélocyte dont les granulations sont nombreuses et différenciées, et dont le noyau est mature et sans nucléole.

Le sujet de notre thèse a trait aux "leucoses à promyélocytes" : mais il ne faut pas s'attendre à retrouver ici l'image classique du promyélocyte de la moelle osseuse normale. Les caractères de l'élément persistent mais sont outrés, terriblement déformés par la maladie, changeant même d'un malade à l'autre comme si chacun d'eux faisait sa propre leucose. Cependant il reste assez de lien avec la cellule normale, pour que cytologiquement, la "leucose à promyélocyte" puisse être considérée comme une entité entièrement confirmée d'ailleurs par

la clinique et le laboratoire.

Nous présentons les cas de 13 malades admis à l'Hôpital BROUSSAIS de 1943 à 1959. Les plus anciens sont dûs à la documentation du Professeur CHEVALLIER et nous nous attacherons plus particulièrement à l'histoire de 5 d'entre eux traités ces deux dernières années dans le service du Professeur MARCHAL.

OBSERVATION N° I

Melle Jeanne-Marie B... âgée de quinze ans entre dans le service le 27.12.1957, son état est alarmant d'emblée : Température à 40°, asthénie intense, hémorragies digestives brusquement apparues alors que depuis 6 jours l'enfant se plaignait seulement d'être fatiguée.

La rate et le foie sont normaux. Il n'y a pas d'adénopathie, mais l'examen du sang révèle, outre la présence de cellules leucosiques, l'effondrement des lignées rouge, blanche, plaquettaire.

Le traitement est aussitôt institué : Mercapto-6 purine : (3 c) - Delta déhydro-cortisone (600 mg) - Transfusions - et l'état général s'améliore; mais tandis que se répare l'anémie et que diminuent les cellules leucosiques, la chute brutale du chiffre leucocytaire oblige à suspendre l'antimétabolite le 7.1.1959. Une courte période de 10 jours d'équilibre fait espérer la rémission, mais l'augmentation massive des cellules jeunes et l'aggravation de l'état général ne sont plus enrayés par un nouvel essai de la mercapto-6-purine. Des hémorragies abondantes et de toutes sortes apparaissent : épistaxis - gingivorragies, hémorragies sous-conjonctivales hématomateuses, et l'enfant meurt le 29.1.1958 un mois après le début apparent de la maladie.

L'EXAMEN DU FOND D'OEIL pratiqué dans les derniers jours fait état à droite d'hémorragies superficielles sous-papillaires et d'autres hémorragies plus petites le long de l'artère nasale inférieure.

A gauche grosses hémorragies sous papillaires et trainées hémorragiques le long de l'artère nasale inférieure.

Les examens de laboratoire ont donné les résultats suivants :

Numération : l'anémie importante au début de la maladie 2.300.000 par mm³ se répare lentement sous l'influence des transfusions et le chiffre des globules rouges n'a cessé de monter jusqu'au dernier examen pratiqué 2 jours avant la mort. Le nombre de transfusions s'est élevé à 14.

Les globules blancs subissent une évolution particulière sous l'influence de la mercapto-6-purine. Le chiffre leucopénique les premiers jours : 3.200/mm³ s'effondre brusquement à 400/mm³ puis remonte dès l'arrêt du traitement. En 17 jours la normale est atteinte cependant que la poussée aigue terminale élève brutalement le nombre des leucocytes à 62.000 puis à 101.600/mm³. A ce moment la mercapto-6-purine n'a plus aucune influence.

LA FORMULE SANGUINE ET LE MYELOGRAMME révèlent la présence d'un nombre croissant de cellules jeunes, d'aspect très anormal mais dont il reste aisé de reconnaître le type promyélocytaire.

Cellule jeune en effet, au cytoplasme basophile, au noyau important et nucléolé;

Cellule promyélocytaire par le nombre considérable de granulations de toutes sortes serrées les unes contre les autres, masquant souvent le cytoplasme et le noyau, parmi lesquelles restent présentes les granulations azuro-

philes et les granulations différenciées.

Cellules très anormales monstrueuses même, qui donnent à la lame un aspect tourmenté chaviré. La taille des éléments est augmentée, particulièrement dans la moelle osseuse, leur forme affecte les variétés les plus diverses : ovalaires-quadrangulaires, polygonales, leurs contours sont déchiquetés avec des fragments en étoiles, en franges, ou des pseudopodes englobant des parcelles de cytoplasme bleu violacé, ou bien encore la cellule éclatée parsème le fond de la préparation d'un semis de granulations. Le noyau emplit totalement la cellule, ou déborde les limites du cytoplasme, mais il en laisse parfois subsister un halo-périphérique assez réduit; cette masse unique est bourgeonnante, boursoufflée, traversée de sillons bleuâtres, ou plus fréquemment disloquée, éclatée, véritablement déchiquetée. Les tentatives de mitoses restent incomplètes et l'on voit dans la même cellule deux noyaux très distincts ou encore reliés par des points de chromatine. Cette chromatine est beaucoup plus souvent de teinte violacée que pâle et transparente. Les nucléoles multiples sont déformées souvent bleu foncé et de grandes dimensions.

Le cytoplasme prend à la périphérie de la cellule, une teinte d'un bleu noirâtre grossièrement répartie tandis que près du noyau une zone plus claire rappelle l'archoplasme autrefois décrit par PITTALUGA.

On note quelques vacuoles et de rares inclusions.

Enfin la totalité du territoire cellulaire est occupée par des granulations généralement fines irrégulièrement ré-

parties, tantôt si nombreuses que la cellule ne peut les contenir. Les grains azurophiles et les grains neutrophiles restent en petit nombre, tandis que d'autres plus nombreux affectent toutes les formes et toutes les tailles; de temps à autre des granulations énormes irrégulières et noirâtres se projettent sur toute la surface de l'élément à la manière d'une "voilette à pois".

L'arrêt de maturation au stade promyélocytaire fut remarquable dès l'examen des premières lames. Le 30/12 la M.O. contient déjà 84 % de promyélocytes. Le 24/1 ces éléments sont au voisinage de 100.%; très peu d'éléments normaux ont subsisté au long de l'évolution, et la poussée terminale a porté uniquement sur le chiffre promyélocytaire.

	G.R.	Hb	VC	G.B.	PN	Monocytes	Lymphocytes	Myélocytes	Myéloblastes	Promyélo.	Normo-poly.	Plaquettes
24/12/57 (en ville)	2.300.000 aniso porhi polychr.	54	I, I3	3.200	I5	24	29	0	6	0	0	110.000
27/12/57	I.616.000 aniso mono micro macro porhi polychr.	35	I, 08	2.400	10	6	I5-20	0	I3	30	3	95.000
3/1/58	I.904.000	40	I	400	I2	6	28-28	0	6	18	4	70.000
6/1/58	2.704.000	55	I, 01	800	10	5	36-21	0	6	22	0	90.000
10/1/58	2.896.000	60	I, 03	I.000	18	12	20-15	0	0	35		70.000
13/1/58	3.456.000	65	0,94	I.000	45	2	18-7	0	3	25		105.000
17/1/58	4.376.000	85	6,97	2.800	31	5	18-10	5	0	30		100.000
20/1/58	4.504.000	85	0,04	7.500	22	7	I5-5	9	4	38		90.000
24/1/58	4.384.000	100	I	62.200	4	0	I	0	2	90		100.000
27/1/58	4.490.000	85	0,95	101.600	2	I	2 + 3	0	2	90		90.000

ETUDE DE L'HEMOSTASE

Cette étude mérite une attention particulière étant donnée l'importance et la fréquence du syndrome hémorragique propre à cette variété de leucose.

La gravité des signes cliniques s'explique en effet par l'importance de l'atteinte plaquettaire, et, malgré le chiffre des thrombocytes plafonnant aux environs de 100.000, les tests de l'hémostase, se sont montrés très perturbés : temps de saignement très allongé, mauvaise consommation de la prothrombine, rétraction nulle, test sérique plaquettaire faible et surtout confirmation de l'intensité des troubles par le tracé thrombodynamographique : qui nous révèle trois ordres de faits :

- Important retard à la coagulation ($r + k$ très allongé (90 mm))
- lenteur de la vitesse de coagulation (aspect évasé de la courbe),
- faiblesse des propriétés dynamiques maxima du caillot objectivée par écartement des branches trop peu important : Am 31 mm

Signalons la perturbation éphémère de l'activité prothrombinique, déjà presque retournée à la normale au moment de la thrombodynamographie.

Le 28/12/1952 :

Plaquettes : 95.000/m³ rares sur lames

Temps de saignement : (Duke) très allongé

Signe du lacet : +++

Temps de Quick : 15"5/12"5

Taux de prothrombine : 55 %

Consommation de prothrombine : 18"

Fibrinémie : 2,50 g/litre

Temps de coagulation (en tubes à hémolyse à 37°) : 10'

Rétraction du caillot : assez bonne.

Le 3/1/1958 :

Plaquettes : 80.000/m³

Temps de saignement : très allongé

Signe du lacet : +++

Temps de Quick : 15"5/14"

Taux de prothrombine : 70 %

Melle J.H. B....

Thrombodynammogramme pratiqué le 3/11/58 sur plasma citraté récalcifié après 2h. à 4°

Allongement de r : 50 mm

Allongement de K : 40 mm

Diminution de Am : 31 mm

Ces troubles sont mis en relief par comparaison à un tracé d'hyperplaquette (r et K très court, Am très augmenté puis excès de rétraction objectif par le goulot). Il s'agit d'une thrombocythémie avec un chiffre plaquettaire de 1 million dans une splénomégalie myéloïde splénectomisée.

Consommation de prothrombine : 14"

Fibrinémie : 2,45 g/litre

Temps de coagulation : 14' - 18'

Rétraction du caillot : nulle

Thromboélastogramme : r : 50 mm

k : 40 mm

Am : 31 mm

Test sérique plaquettaire faible

Examen immuno-hématologique

Il n'a jamais été trouvé d'anticorps anti-plaquettaires, anti-leucocytaires, anti globules rouges.

OBSERVATION N° 2

L'enfant Sylvie R... âgée de dix ans entre dans le service le 20/11/58. La maladie a débuté un mois auparavant par un épisode fébrile inexpliqué et une fatigue anormale chez cette petite fille jusque là en bonne santé. Le 13/11/58 devant l'apparition d'une angine et d'un large hématome après injection intra-musculaire de pénicilline - streptomycine, on demande en ville un examen hématologique qui fait le diagnostic de leucose aigue et oblige le transport de la malade à l'hôpital.

Le teint est très pâle, la température atteint 39°, l'asthénie reste peu accentuée, pourtant et il n'y a pas de douleurs osseuses, de même la rate est impalpable, le foie déborde seulement légèrement le rebord costal, et on ne trouve aucune adénopathie. A ce moment persiste surtout la grosse ecchymose de la cuisse. Le traitement est entrepris : transfusions (l'enfant en recevra 17) Delta, dehydro-cortisone (500 mg) et mercapto-6-purine; mais il reste sans effet et bientôt apparaît un important gonflement du cou et des oedèmes empêchant la parole et la déglutition; ces signes semblent un instant s'amender mais s'aggravent à nouveau et l'enfant commence à saigner de toutes parts - épistaxis - gingivorragies, hémorragies sous-conjonctivales, hématuries. La fièvre augmente et le 11/12/58, la malade inerte et inconsciente est ramenée chez elle où elle meurt le lendemain, un mois et demi après le début de la maladie.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Le triple effondrement des hématies-leucocytes et plaquettes est ici particulièrement marqué.

L'anémie intense les premiers jours, se répare lentement sous l'influence des premières transfusions; mais après avoir atteint le chiffre de 4.922.000 en 13 jours environ, les globules rouges, baissent rapidement et restent sans réaction aux transfusions suivantes.

La leucopénie importante initialement (1.400 G.B.) se transforme progressivement en hyperleucocytose terminale (11.200) motivée par une hyperplasie promyélocytaire que ne peut influencer la mercapto-6-purine.

EXAMEN CYTOLOGIQUE

Nous offre les mêmes images déformées, en nappes monomorphes du promyélocyte pathologique : même hyperplasie constante au long de l'évolution de la seule lignée promyélocytaire; mêmes monstruosité morphologiques portant la signature de troubles profonds de la reproduction et de la maturation cellulaire : taille de la cellule, et rapport noyau-cytoplasme très augmenté, noyau monstrueux hyperchromatique, nucléoles pathologiques, cytoplasme hypergranuleux. Les granulations sont ici particulièrement variées - souvent encore neutrophiles avec un nombre restreint de grains azurophiles, elles présentent la plupart du temps des anomalies de forme, de taille et de couleur, changeant parfois d'une cellule à l'autre. Signalons à ce propos, la présence dans nos toutes premières lames d'un nombre considérable de bâtonnets

rougeâtres ou violet foncé entrecroisés en tous sens et pouvant recouvrir toute la cellule promyélocytaire d'un feutrage très serré sur le noyau et le cytoplasme. Tantôt fins et allongés, tantôt épais, trapus et de texture grossière, ces éléments extrêmement polymorphes étaient répandus aussi bien dans le sang que dans la moelle osseuse. Nous ne les avons pas retrouvés sur les lames suivantes, qui par contre ont toujours présenté un petit nombre d'authentiques corps d'AUER. Un cas très comparable semble-t-il fut décrit en 1952 par MOREL et MOURIQUAND. Il s'agissait d'une leucose à promyélocytes chez un enfant de 8 ans, dont la clinique et l'évolution rapidement mortelle, étaient également superposables à celles de notre observation. Le 1er myélogramme montrait un nombre considérable de bâtonnets semblables et jamais retrouvés par la suite. Les auteurs pensent que l'abondance et le polymorphisme extrême des éléments de la moelle osseuse font rentrer de tels bâtonnets "dans le cadre d'inclusions particulièrement atypiques de promyélocytes neutrophiles au cours de l'évolution d'une leucose infantile cytologiquement anormale".

Pour JEAN BERNARD, les pseudo corps d'AUER pourraient être des bactéries provenant d'une septicémie.

On trouve la même augmentation progressive des promyélocytes dans la moelle osseuse :

Le 20/11 : 42 %

Le 1/12 : 92 %

EXAMEN HEMATOLOGIQUE

	G.R.	Hb	VG	GB	PN	Mono	GL	PL	Myélo	Promyélo	Leuco- blastes	Plaquettes
20/11/58 (en dehors du service)	2.016.000	40	0,99	1.400	10	13	43	15	1	2	14	30.000
28/11/58	2.720.000	55	1	2.300	1	19	0	1	0	79 + C.A.	0	25.000
3/12/58	4.992.000	95	0,95	4.400	1	7	2	0	0	90	0	20.000
10/12/58	2.184.000	40	0,96	11.200	0	23	3	5	0	69	0	20.000

ETUDE DE L'HEMOSTASE

On assiste ici à un effondrement particulièrement intense des plaquettes 110.000 puis 30.000, 25.000, 20.000 par mm³.

Parallèlement les tests de l'hémostase sont très perturbés : temps de saignement allongé, très mauvaise consommation de prothrombine 11" puis 13". Rétraction du caillot nulle.

On peut suivre sur le tracé thrombodynamographique, la progression de l'atteinte plaquettaire : propriétés dynamiques du caillot de plus en plus réduites (Am 28 mm puis 12 mm); intense hypocoagulabilité révélée par l'allongement très notable de $r + k$ pour lequel nous n'avons pas d'explications exactes mais qui semble relativement fréquente au cours de thrombopénies importantes. Au diagramme si terriblement perturbé dans toutes ces phases, correspond un syndrome hémorragique d'une dramatique intensité.

L'activité prothrombinique fut également perturbée, portant principalement sur le taux de prothrombine et sur celui de la proconvertine. Le temps de pro-accéléline est normal.

Il n'a pas été observé de fibrinolyse pathologique (réactif Dausset - caillot - thromboélastogramme).

Le 21/11/58

Plaquettes : 110.000

Temps de saignement : 10'

Temps de Quick : 13"/12" Taux prothrombine 70 %

Rétraction du caillot : nulle

Fibrinémie : 3,55 g/l

Temps de coagulation en tubes à hémolyse à 37° : 15'

Le 28/11/58

Plaquettes : 25.000

Temps de saignement : > 20'

Signe du lacet : 200 pétéchies

Temps de Quick : 13"/12" 5 taux de prothrombine 85 %

Rétraction du caillot : nulle

Fibrinémie 4 g/l

Temps de coagulation : 9' - 10'

Consommation de prothrombine : 11"

Thrombodynamographie r = 23 mm

k = 50 mm

Am = 28 mm

Le 8/12/58

Plaquettes : 20.000/mg

Temps de saignement : > 20'

Signe du lacet : ++++

Temps de Quick : 14" 5 / 11" 5 taux de prothrombine 50 %

(prothrombine 65 %

(proconvertine 55 %

(proaccélélerine 100 %

Rétraction du caillot : nulle

Fibrinémie : 2,80 g/l

Consommation de prothrombine : 13"

Temps de coagulation : 10'

Thrombodynamographie : r = 30 mm

Am = 12 mm

L'examen immuno-hématologique est négatif.

Une électrophorèse pratiquée le 24/11/58 indique

augmentation des alpha 2 globulines.

OBSERVATION N° 3

Mme L.... Suzanne, âgée de 24 ans, ancienne ouvrière en faïencerie, sans contact avec la peinture depuis 4 ans entre dans le service le 6/11/57 pour anémie intense faisant suite à un syndrome infectieux et hémorragique ayant duré 3 semaines.

Le début des troubles remonte au 11/10/57 par une angine simple, un état fébrile avec nausées et anorexie jugulé en quelques jours par Oracilline - Trisulfazine - La malade peut reprendre normalement son travail mais le 29/10/57, l'angine récidive accompagnée de diarrhée avec sang noir et caillots, poussée thermique à 39°5 suivie d'hématémèses et d'un nouveau vomissement si abondant qu'on décide d'hospitaliser la malade à LYON. On pose alors le diagnostic de leucose aigue, et la malade entre dans le service; son état est grave; asthénie importante, anorexie, pâleur extrême, température à 39°, syndrome anémique accentué (lypothermies - vertiges, bourdonnements d'oreille - troubles de la vision). Cependant pas de manifestations hémorragiques; pas de douleurs osseuses.

A l'examen on ne trouve pas d'adénopathies. La rate est perceptible sur 2 travers de doigts.

Sous l'influence d'une transfusion de 400 g. l'état général s'améliore un peu; mais le 8/11/57, deux jours après son entrée, l'état général s'aggrave très brutalement, et la malade meurt le lendemain, 1 mois après le début apparent de sa maladie.

RESULTATS DES EXAMENS DE LABORATOIRE

FORMULES SANGUINES ET NUMERATIONS

Le 5/11/57 :

Hématies : 1.010.000/mm³

Hb 25% VG 1,23

Leucocytes : 3.000 /mm³

PN : 8 %

Lymphocytes : 8 %

Promyélocytes : 84 %

Le 6/11/57 :

Hématies : 1.232.000/mm³

Hb 25 % VG 1

Leucocytes : 4.000/mm³

PN : 10 %

Lymphocytes : 4 %

Promyélocytes : 86 %

Normoblastes polychromatophiles : 3 %

Myélogramme : très riche

Promyélocytes : 97,2 %

Lymphocytes : 0,4 %

Ombres de Gumprecht : 1,2 %

Normoblastes basophiles : 0,8 %

Normoblastes polychromatophiles : 0,2 %

L'EXAMEN CYTOLOGIQUE

Est remarquable par la monotonie de la formule presque totalement constituée de cellules promyélocytaires.

Pas de formes plus jeunes, pas de formes plus matures. Le hiatus est net à partir du promyélocyte.

Il s'agit d'éléments de taille assez régulièrement augmentée, aux contours polymorphes. Le cytoplasme est tantôt gris bleuté, tantôt légèrement polychromatophile, et renforcé à sa périphérie de placards bleu noirâtre grossièrement répartis. Souvent il disparaît sous la masse considérable des granulations qui dans ce cas revêtent volontiers l'aspect de grains toxiques, énormes, réfringents, rougeâtres ou noirs. Parfois plus fines mais rarement en poussière, on les trouve ici toujours bien individualisées, ne rappelant jamais le type monocytoïde.

Le noyau est énorme, boursoufflé, bourgeonnant, mal limité, souvent éclaté avec des mitoses incomplètes ou anormales, laissant deux noyaux dans la même cellule ou simplement une masse unique creusée de fêlures. Au total cependant ce noyau est moins grimaçant qu'ailleurs. La chromatine est claire sans amas, très fine et transparente, jamais hyperchromatique avec des nucléoles hyperplasiés. Nous n'avons trouvé dans ce cas, ni inclusions, ni corps d'AUER.

ETUDE DE L'HEMOSTASE le 6/11/57

Même déficit plaquettaire (123.000) objectivé par un temps de saignement très allongé et une mauvaise consommation de prothrombine. L'activité prothrombinique est bonne ainsi que la rétraction du caillot.

Temps de saignement : arrêté à 20' mais la malade continue à saigner à petites gouttes.

Signe du lacet : 20 grosses pétéchies.

Plaquettes : 123.000. Rares sur lames mais d'aspect normal.

Temps de Quick : 15,5"/15"

Taux de prothrombine : 100 %

Consommation de prothrombine : 14"

Rétraction du caillot : bonne

En raison de la marche rapide de la maladie, nous n'avons pu suivre l'évolution de l'anémie, de la leucopénie et de l'hémostase.

ETUDE IMMUNO-HEMATOLOGIQUE

Anticorps anti-hématies 0

Anticorps anti-leucocytes 0

Anticorps anti-plaquettes 0

OBSERVATION N° 4

La maladie de Monsieur B... Henri, Charcutier, 31 ans, débute dans les premiers jours de Décembre 1958 par une angine pseudo-membraneuse facilement jugulée par une médication symptomatique.

Huit jours plus tard, une rechute de cette angine revêt un caractère gênant pour la déglutition et précède de peu l'installation d'un syndrome neurologique.

Paralysie faciale gauche avec surdité du même côté et impression visuelle de brouillard. En même temps, sciatique brutale du membre inférieur gauche, s'étendant jusqu'à la région rétro-malléolaire externe - enfin tendance à la rétention d'urines. Devant l'apparition d'une épistaxis abondante, un examen hématologique pratiqué à l'Hôpital de Beauvais révèle la leucose aigue et le malade est admis dans le service le 26.1.59.

L'état général est mauvais, marqué par une grande pâleur, un léger subictérie conjonctival, une asthénie intense avec vertiges et tendances lipothymiques. On note un souffle systolique de pointe irradiant dans le dos et une température à 38°7; la rate est percutable sur 4 travers de doigts, et l'on sent dans l'aisselle droite, une petite adénopathie de la taille d'une amande, bien limitée, ferme, indolore.

Enfin on découvre au niveau du mollet droit, une tuméfaction violacée presque noire d'allure nécrotique.

Les signes nerveux par contre se sont amendés et restent dominés par la surdité gauche attribuée à une manifestation osseuse de la leucémie, et par une paralysie faciale résiduelle à l'occlusion des yeux et au sourire. On note cependant, une diminution du réflexe ostéo-tendineux rotulien gauche, et l'abolition des achilléens, ainsi qu'une hyperesthésie du talon gauche.

Malgré l'institution du traitement à la cortisone (300 mg) le malade reste pâle et fatigué, et le 29 Janvier survient une épistaxis très abondante qui nécessite la mise en place d'une mèche dans la fosse nasale droite, et l'administration d'une première transfusion de 250 cc, de sang frais. Dès le lendemain l'amélioration de l'état général est spectaculaire et sous l'influence de nouvelles transfusions, les forces reviennent, le visage se colore, l'appétit est excellent, le malade est apyrétique et se sent guéri. Cette période de détente se prolonge 7 jours au long desquels vont cependant apparaître de nouveaux éléments de pyodermite phlycténulaire et nécrosante; le premier large d' $1\frac{1}{2}$ cm de diamètre sur la face dorsale de la main gauche, double son volume en 24 h et s'accompagne de signes inflammatoires, l'autre au niveau de l'angle externe de l'oeil gauche revêt l'aspect d'un furoncle, un troisième élément apparaît sur la face externe de la cuisse droite. La surdité s'accroît également sous l'influence d'un abcès local et devient bientôt bilatérale quoique n'altérant pas l'euphorie du malade.

Mais le 5 Février survient une poussée thermique et douloureuse et l'état général commence à décliner tandis que le lendemain la fièvre monte à 40° et que les douleurs osseuses généralisées deviennent intolérables, à peine calmées par 4 comprimés de Palfium. Une pâleur intense s'installe et l'asthénie croissante ne cède plus devant les transfusions successives; en même temps survient une paralysie des deux membres inférieurs accompagnée de signes d'incontinence d'urine alternant dès lors avec les signes de rétention. Le chiffre de l'urée s'accroît, les suppurations otitiques persistent, une collection hémorragique d'allure nécrosante, très large et douloureuse apparaît sur la face interne de la cuisse gauche. Un examen du fond d'oeil montre la présence de nombreuses hémorragies, d'exsudats, et de veines dilatées.

Le 10/2/1958 on décide de réduire la Delta, cortisone par suite des signes infectieux multiples, mais l'état général devenant alarmant, la famille vient chercher le malade pour le ramener chez lui.

RÉSULTATS DES EXAMENS DE LABORATOIRE

L'anémie reste intense à 2.200.000 - 2.400.000/mm³ pendant toute la durée de la maladie, sans jamais céder aux transfusions répétées (400 gr tous les deux jours) et malgré l'amélioration de l'état général enregistrée pendant quelques jours. Mais on note à ce moment une réparation de l'hypochromie et la V.G. remonte aux alentours de 1.
le 3/2/59.

Les leucocytes : très diminués au début de l'hospitalisation (3400/mm³) normalisent, peu à peu leur chiffre qui atteint en fin d'évolution 6.800/mm³

L'examen de la moelle osseuse : montre une proportion constante de cellules promyélocytaires 30 % - 40 % voisinant avec un chiffre non négligeable de cellules myéloblastiques; un peu plus nombreuses au début (20 %) elles diminuent ensuite légèrement au profit des promyélocytes.

La formule sanguine enregistre au contraire, une chute progressive de la courbe promyélocytaire (30 % - 25 % - 16 % - 10 % - 6 %) tandis que progresse le chiffre myéloblastique (20 % - 10 % - 15 % - 16 %).

La série rouge totalement étouffée ne se compose plus dans le myélogramme que de 1 à 3 % de normoblastes polychromatophiles. Les myélocytes et les métamyélocytes ont pratiquement disparu tandis que les polynucléaires progressent de 10 à 23 % parallèlement d'ailleurs aux polynucléaires du sang (de 13 à 35 %).

EXAMEN CYTOLOGIQUE

Les promyélocytes sont ici de grande taille, et leurs noyaux plutôt encochés que segmentés se creusent souvent de sillons bleuâtres. Très augmentés de volume dans la cellule, ils possèdent une chromatine fine et sans amas, ou déjà plus évoluée avec des restes nucléolaires. Les nucléoles présents sont énormes, pâles ou métachromatiques, uniques ou très nombreux (7 ou 8 dans un même noyau). Les granulations du cytoplasme sont la plupart du temps très petites à la limite même de la visibilité, et serrées les unes contre les autres, plutôt rougeâtres elles confèrent une teinte bleu sale ou violacée au cytoplasme dont le fond varie de la basophilie des cellules immatures à une fréquente polychromalophilie. De temps à autre des grains neutrophiles bien individualisés se mêlent à des granulations très anormales parfois toxiques. Signalons la fréquence particulière avec laquelle nous avons trouvé l'archoplasme décrit par PITTALUGA, tantôt de faibles dimensions, et situé dans l'échancrure du noyau, tantôt entourant celui-ci d'un halo plus clair renforcé à la périphérie de la cellule d'un liseré plus foncé assez régulièrement réparti. Des vacuoles, des inclusions et de fréquents corps d'AUER, complètent ça et là la personnalité de ce promyélocyte dysmorphique et malin. Signalons la présence d'un corps d'AUER dans un polynucléaire neutrophile.

Il faut ajouter en terminant que certaines difficultés ont été trouvées parfois dans l'identification de cellules proches du monocyte, tant par leurs protoplasmes gris ardoisé, que par leurs noyaux réniformes sans structure franche. D'autres éléments pouvaient évoquer le monoblaste, lorsque le noyau

rectangulaire ou trapézoïde traversait la cellule d'un pôle à l'autre avec une chromatine très pâle, ratissée, orientée. Cependant précisons en faveur de l'origine myéloïde probable de ces éléments que de nombreuses cellules âgées polynucléaires ou myélocytes dont le noyau granulocytaire ne pouvait laisser de doute, présentaient également le cytoplasme gris ardoisé de la série monocyttaire.

L'ETUDE DE L'HEMOSTASE

Révèle ici plusieurs ordres de faits.

I/ Le déficit plaquettaire habituel.

Chiffre des plaquettes entre 70.000 et 90.000

Temps de saignement (Duke) toujours $> 10'$

La consommation de prothrombine très diminuée au début : 18" le 21.1.59, se normalise peu à peu pour atteindre 31" le 30.1.59, et s'altère à nouveau progressivement 14" le 9.2.59.

La rétraction du caillot nulle ou assez bonne après décollement.

2/ L'apparition fugitive le 29.1.59 d'un anti-coagulant circulant du type anti thromboplastine, suspecté avant tout par la thrombo-dynamographie en techniques sensibilisées. Le tracé est de type hémophiloïde (r à 100 mm); de même le diagramme d'un sujet normal est modifié lorsque on ajoute à son plasma, le plasma SO_4BA du malade et qu'on thrombodynamographie après incubation de 30' à 37°. Cette découverte se confirme par l'allongement considérable du temps de coagulation en tube siliconé ($> 90'$) et par un temps de Quick perturbé à la thromboplastine normale, très augmenté à la thromboplastine diluée tandis que les facteurs prothrombiniques sont sensiblement normaux.

Il existe donc un faisceau de renseignements plaidant en faveur d'un anticoagulant circulant, dont l'étude aurait demandé à être plus approfondie.

3/ Une fibrinémie très élevée aux environs de 9 g. contrastant avec les chiffres généralement très bas trouvés chez nos autres malades.

4/ Nous n'avons pas trouvé de signes de fibrinolyse, ni sur le caillot après 48 h à 37°, ni par les techniques de DAUSSET (2 parties de sérum décomplémenté AB + Tampon une partie de sang total), ni sur le thrombodynamogramme pratiqué sur sang total après une importante épistaxis et mis en route pendant huit heures.



M. Henri B.....

Tracé de type hémophiloïde (r à 100 mm) comparé d'une part à un diagramme normal, d'autre part à celui d'une leucose aigue avec thrombopénie.

OBSERVATION N° 5

Mme V....

La maladie semble avoir débuté brusquement par un syndrome intestinal aigu qualifié d'occlusion, bien que l'absence de selles n'ait jamais été totale. Une intervention chirurgicale est décidée en vue de laquelle on demande un examen hématologique en ville : il n'y a pas d'anémie, la formule sanguine est normale, mais le nombre des **globules blancs** s'élève à 30.000/mm³ et l'on suppose qu'il s'agit là d'une infection. Au cours de l'opération, le chirurgien aurait eu la surprise de découvrir une masse para-intestinale, mésentérique probablement, mais non biopsiée (adénopathies ?). En effet l'état général de la malade loin de s'améliorer devient rapidement alarmant : asthénie intense, pâleur, hyperthermie et l'on demande un nouvel examen hématologique qui révèle le 10.10.1957, la présence d'une forte proportion de monocytes dans le sang, tandis que la moelle osseuse est franchement promyélocytaire. A ce moment le chiffre leucocytaire est à 3200/mm³ mais peu de temps auparavant on aurait remarqué une poussée hyperplasique à 150.000 globules blancs/mm³.

Un traitement est institué immédiatement à la Delta, dehydrocortisone à fortes doses mais l'évolution se poursuit rapidement vers la mort... la maladie ayant au total duré environ 3 semaines.

Il n'a jamais été noté ni hémorragies, ni ecchymoses. Le foie et la rate, n'ont pas été augmentés de volume - aucune adénopathie n'a été signalée.

RESULTAT DE L'EXAMEN HEMATOLOGIQUE DU 10.10.1957SANGHématies : 4.690.000 /mm³

Hb : 90 %

Valeur globulaire : 0,98

Leucocytes : 3.200/mm³

PN : 61

PE : 1

Lymphocytes : 2

Monocytes : 30

Myélocytes : 4

Normoblastes polychromatophiles : 1

Normoblastes basophiles : 1

Plaquettes : 170.000/mm³

on signale au cours de l'examen la présence d'une anisocytose avec normocytose dominante, d'une poïkilocytose avec ovalocytose et globules rouges dentelés, d'une légère polychromatophilie.

MYÉLOGRANME

La ponction montre une diminution très nette de la dureté du sternum.

La formule révèle une réaction promyélocytaire importante avec une diminution de la série rouge.

PE : 19

Métamyélocytes : 5

Myélocytes : 20,5

Promyélocytes : 27 granulocytes 74

Polys.eosino : 1

Myélo eosino : 0,5

Lymphocytes	:	0		
Mononucléaires	:	3,5		
Monocytes	:	11	<u>agranulocytes</u>	13
Plasmocytes	:	0,5		
Grands myéloblastes	:	11	<u>myéloblastes</u>	11
Mégacaryocytes	:	40		

Série rouge

Eléments jeunes basophiles	:	0
Eléments âgés éosinophiles		
(normocytes nucléées)	:	4,5

EXAMEN CYTOLOGIQUE

Les monocytes du sang, au nombre de 30 % des éléments, sont ceux des descriptions classiques, par leur grande taille, leur forme irrégulière, leurs noyaux réniformes ou multilobés à chromatine légère et aérée. Leur protoplasme large et bien étalé contient de nombreuses granulations azurophiles généralement bien individualisées de taille moyenne, parfois plus fines ou même en poussière sur le fond gris bleuté du cytoplasme. Quelques cellules jeunes et nucléolées apparemment de la série monoblastique se mêlent aux éléments adultes. Le reste de la lame est formée de polynucléaires et de quelques myélocytes.

Le myélogramme présente un aspect bien différent par sa réaction très franchement promyélocytaire. On y découvre d'une part et en nombre plus important, des cellules de petites tailles, atteignant parfois la dimension d'un petit lymphocyte, dont le noyau généralement rond, parfois encoché occupe la majeure partie de la cellule. La chromatine hyperchromatique présente parfois un certain degré de maturité avec de temps à autre des nucléoles de taille moyenne dont on ne devine souvent

que la trace pâle et arrondie. Le protoplasme est bleu, sans tendance à la polychromatophilie, mais très vacuolaire, et bourré de granulations qui recouvrent parfois le noyau. Ces granulations sont généralement fines et bleuâtres mêlées à de plus ou moins nombreuses granulations azurophiles, mais peuvent devenir énormes et noires ou parsemer le cytoplasme d'une poussière gris bleu lui conférant le type monocytoïde. Ce dernier aspect s'adresse d'ailleurs plus fréquemment aux éléments de grande taille.

On remarque parfois mais rarement un archoplasme correspondant à une échancrure du noyau.

D'autres cellules d'aspect également promyélocytaire semblent plus jeunes dans la lignée; leur taille est plus importante, leur chromatine plus pâle, leurs granulations tantôt très nombreuses, tantôt rares et fines leur confèrent souvent une allure monoblastique. Signalons la présence de grands myéloblastes authentiques et l'absence d'hémocytoblastes. Notons aussi l'importante proportion de monocytes adultes.

-:-:-:-

En présentant ce dernier cas, que nous jugeons sage de laisser en marge de la leucose à promyélocytes, nous voulions insister sur les difficultés que l'on éprouve parfois à prendre parti entre le promyélocyte et la cellule monocytaire et ajouter celle-ci à d'autres observations semblables de discordances myélo-sanguine.

Pour_NAEGELI qui admet l'origine myéloblastique du monocyte, la leucose aigue à monocyte n'a pas droit de cité et les observations publiées dans ce cadre sont en réalité des variantes de leucémie myéloblastique avec des éléments franchement pathologiques ou "para-myéloblastes".

Pour_SCHILLING au contraire, il s'agit dans le cadre de leucémies à monocytes, de promyélocytes monocytoïdes qui pourraient bien être les cellules primitives de monocytes.

Des_observations_(STOLZ et BORWANSKY 1936) font cas de leucoses à monocytes évoluant vers la forme myéloïde, et les auteurs reconnaissent que ces cellules monocytoïdes étaient bien en réalité identiques aux paramyéloblastes de NAEGELI.

Enfin pour MALLARME on ne peut sur la seule morphologie du leucoblaste classer définitivement une leucose aigue tant les atypies cellulaires et les monstruosité peuvent masquer la morphologie habituelle de la cellule.

Dans le cas de Mme V..., l'importance du syndrome anémique et la marche foudroyante de la maladie se superposent malgré l'absence d'hémorragies à la clinique habituelle des leucoses à promyélocytes. Mais la cytologie déroutante à laquelle nous nous heurtons ne nous permet pas de conclure, et nous nous contenterons d'évoquer quatre possibilités.

1/ Leucose aigue à monocytes avec participation granulocytaire;

2/ Forme paramyéloblastique de NAEGELI entrant dans le cadre de notre leucose à promyélocyte;

3/ "Leucose à cellules monocytoïdes" terme d'attente décrit par JEAN BERNARD et MATHE;

4/ Ne pourrait-on évoquer une réaction pseudo-leucénique avec participation monocyttaire et granulocytaire d'un néo intestinal ?

CARACTERES GENERAUX DE LA LEUCOSE & PROMYELOCYTES

Nous rassemblons en un même tableau, à la suite de ces cas personnels, ceux de huit autres malades atteints de leucose à promyélocytes dans des années plus antérieures. Leurs examens hématologiques sont groupés dans le tableau N° 2 et ces observations très comparables aux nôtres ont pour but de nous aider à mettre en relief les traits essentiels de la maladie.

CLINIQUE

La maladie est le triple reflet de l'anémie, de l'agranulocytose et du déficit capillaro-plaquettaire :

DÉBUT - Les signes révélateurs les plus lointains, en sont à peu près constamment, la pâleur et la fatigue; et ce syndrome anémique s'accroissant progressivement reste particulièrement frappant tout au long de la maladie. Deux fois seulement l'angine ouvre la scène, une fois les gingivorragies. Peu à peu se précisent d'autres symptômes qui attirent l'attention sur une éventuelle leucose aiguë : angine, hémorragies, ecchymoses, purpura, épisodes fébriles inexpliqués. Cette période de début s'étend rarement au-delà d'un mois, la maladie s'installe vite, et son évolution est dès lors rapide, inexorable et sans rémission. Mais c'est parfois très brusquement aussi en un jour ou deux que s'installe le tableau complet, alarmant, pour lequel le malade est transporté d'urgence à l'hôpital.

Le syndrome anémique est alors très prononcé, pâleur intense, asthénie extrême, souvent accompagnées de vertiges, lithinies et signes cardiaques. Il existait chez tous nos malades

avec plus ou moins d'intensité - deux fois il a été le seul signe clinique.

Le syndrome infectieux, est au minimum représenté par la fièvre; parfois déjà très élevée au début de la maladie; elle est à ce moment pourtant plus souvent aux environs de 38° et s'élève progressivement au cours de l'évolution pour atteindre son maximum dans la phase ultime.

Six fois les signes infectieux furent importants, et l'on note parmi eux :

Deux cas d'angines surinfectées avec gêne très marquée à la déglutition, oedème, gonflement du cou. L'un de ces deux malades a présenté en outre des éléments de pyodermite d'allure nécrosante et hémorragique, dont certains furent particulièrement douloureux.

Dans un troisième cas, une rhinite purulente a compliqué l'angine préexistante.

Enfin deux cas de stomatite et chez l'un de ces deux malades, de multiples petits abcès disséminés sur la surface du corps.

Le syndrome hémorragique est plus souvent retrouvé, il existe sept fois sur nos douze observations et nous a semblé d'intensité variable; on peut le voir s'installer dès le début de l'affection puis s'aggraver peu à peu au cours de l'évolution. Tantôt au contraire, le malade saigne peu et épisodiquement, tantôt il ne saigne même qu'une seule fois au début ou dans le courant de sa maladie. Enfin les hémorragies peuvent survenir brutalement et de manière explosive dans les derniers jours revêtant une allure

dramatique par leur abondance et leur généralisation.

Ce syndrome comprend aussi fréquemment des hémorragies muqueuses (gingivorragies - épistaxis - hémorragies rétinien- niennes) que des hémorragies viscérales (digestives, hématuries, métrorragies). Des ecchymoses d'apparence spontanées ont été une fois notées. Dans un cas elles apparurent seulement aux points de piqûres. Mais nous ne signalons qu'un seul purpura spontané.

Les signes d'atteinte nerveuse sont rares, nous n'en avons que deux exemples.

Dans le premier cas il s'agissait d'une découverte de l'examen systématique : réflexes tendineux polycinétiques, trépidations épileptoïdes des pieds, réflexe cutané plantaire en extension, abolition des abdominaux.

Dans le second cas, l'atteinte est plus grave, et se révèle au début de la maladie par une paralysie faciale, et une sciatique de type L5. Un peu plus tard, apparaît une paralysie des deux membres inférieurs accompagnée de troubles sphinctériens. C'est chez ce même malade que nous signalerons la présence d'une atteinte osseuse. Des douleurs généralisées dès le début de la maladie s'exacerbent peu à peu en une poussée terminale extrêmement douloureuse et cédant très mal à l'administration de Palfium.

Les organes hématopoiétiques

sont très peu modifiés en règle générale :

Les adénopathies existent dans deux cas :

Chez un malade, il s'agissait d'un ganglion de la taille d'une amande, ferme indolore situé dans l'aisselle. Chez

l'autre malade, on trouvait de très petits ganglions disséminés dans toutes les aires.

Le foie est une seule fois très légèrement augmenté de volume.

La rate n'est jamais palpable, une fois percutable sur deux travers de doigts, une autre fois sur quatre travers de doigts.

Finalement, c'est par sa très haute gravité, que se singularise plus particulièrement l'étude clinique de l'affection, et l'on ne connaît parmi tant de leucoses aiguës, que la variété à monocytes dont le pronostic puisse être aussi terriblement redoutable. La progression du mal est rapide et s'apprécie de jour en jour, par la pâleur et l'asthénie croissante du malade, elle est aussi rigoureusement implacable, et l'on sait dès le début de la maladie que l'évolution ne dépassera qu'exceptionnellement

deux mois. Aucune rémission, même passagère ne laisse espérer la moindre reprise de vie normale, parfois seulement s'amendent les signes cliniques sous l'influence des transfusions et de la corticothérapie; le malade bénéficie alors de trois ou quatre jours d'euphorie au cours desquels persistent cependant ou s'aggravent les stigmates sanguins et médullaires de la leucose. La thérapeutique reste donc dans l'état actuel des choses désespérément vaine, et la mercapto-6-purine qui fut tentée chez deux malades âgées respectivement de quinze ans et de 10 ans, s'est également soldée par un échec. Ajoutons qu'aucune période de la vie ne semble prédisposer à la maladie et parmi nos douze malades, tous sauf

deux sont des adultes dont l'âge s'étale de 24 ans à 65 ans. Enfin huit sur douze sont du sexe féminin et cette dernière remarque coïncide avec les observations d'autres auteurs.

ETUDE HEMATOLOGIQUE

1/ L'anémie est presque constamment le signe révélateur de la maladie et devient intense au moment de la période d'état, fréquemment entre 1 et 2 millions - généralement normochrome mais parfois hyper ou hypochrome, elle s'accompagne du passage de rares érythroblastes dans le sang et de notables déformations globulaires. Parallèlement dans la moelle osseuse, la série rouge est trouvée en très nette régression et parfois même inexistante dès les premiers examens. Malgré les transfusions répétées, l'anémie progresse la plupart du temps de manière inexorable et l'on enregistre parfois seulement de fugitifs efforts de réparation. Dans un seul cas le chiffre des globules rouges s'est lentement normalisé sous l'influence de 17 transfusions, tandis que paradoxalement s'aggravaient les signes cliniques et que les promyélocytes envahissaient massivement la moelle osseuse et le sang.

2/ La leucopénie est enregistrée dix fois sur douze tout au moins au début de la maladie. Plus tard, le nombre des globules blancs peut progresser lentement ou par bonds énormes sous l'influence de l'hyperplasie médullaire. Dans notre premier cas, leur chiffre passe en un mois de 3200 à 101.600/mm³. Mais le plus souvent, les variations leucocytaires restent infimes et irrégulières.

Il s'agit en général d'une leucopénie avec neutropénie, les lymphocytes et les monocytes gardent leurs proportions normales et peuvent de temps à autre se trouver notablement en augmentation. Le sang périphérique renferme toujours une certaine quantité de promyélocytes; parfois le pourcentage est faible (6 %), parfois considérable (90 %), majoré par de très irrégulières fluctuations. Le myélogramme est toujours plus démonstratif et se caractérise tantôt par une hyperplasie modérée 30 %, 40 %, tantôt par une nappe monomorphe de cellules promyélocytaires envahissant tout le champ du microscope.

3/ La morphologie habituelle de la cellule est dominée par ses monstruosité. La taille est variable, généralement élevée ou au contraire très diminuée. Le noyau énorme et boursoufflé est le siège de mitoses souvent incomplètes et anormales. La chromatine est pâle ou hyperchromatique. Les nucléoles sont nombreux et toujours pathologiques. Le cytoplasme parfois absent, ou réduit à un cercle périphérique, est dans la majorité des cas assez important pour que soient notées sa basophilie grossièrement répartie et l'abondance de ses granulations atypiques : parmi celles-ci on distingue encore les grains azurophiles ou neutrophiles du promyélocyte. Les inclusions et les vacuoles sont fréquentes; des corps d'AUER ont été plusieurs fois remarqués. Enfin notons la présence possible de l'archoplasme autour du noyau.

Parmi les malades que nous avons présentés au début de cette étude, quatre d'entre eux répondent assez rigoureusement à cette description, abstraction faite de certaines

nuances cytologiques propres à leur maladie, et nous pensons que dans ce cadre entreraient également d'une part certaines leucoses dites "myélocytaires aiguës", dont le noyau était atypique, contourné nucléolé d'autre part les formes à "para myéloblastes" ou "paramyélocytes" dont les descriptions cytologiques et cliniques rejoignent absolument les nôtres. Il est non moins vraisemblable qu'un certain nombre de cas englobés sous la rubrique "leucose aiguë à monocytes" groupent en réalité quelques variantes de leucémies à promyélocytes dont nous avons montré les formes particulièrement trompeuses puisque notre dernier cas n'a pu être classé.

Signalons que dans presque toutes nos observations, on reconnaît à côté d'authentiques promyélocytes, une proportion notable des cellules plus jeunes myéloblastiques; nous ne les avons jamais trouvées en augmentation lors de la phase ultime de la maladie, et les poussées terminales nous ont paru au contraire massivement promyélocytaires.

4/ L'étude de l'hémostase chez ces ~~malades~~ nous révèle quatre ordres de faits :

1) Il existe pratiquement toujours une atteinte de l'hémostase, une maladie du saignement; si, dans la plupart des cas, s'associe à la thrombopénie, un allongement du temps de saignement, une diminution de la rétraction du caillot et une mauvaise consommation de prothrombine, il nous faut néanmoins signaler certaines discordances : temps de saignement très long; nombre des plaquettes et rétraction du caillot sensiblement normaux (trois cas).

2) Il faut insister sur l'apport de la thrombodynamographie qui nous a permis l'exploration intéressante des fonctions plaquettaires, mais surtout nous a révélé la grande fréquence d'un retard à la coagulation ($r + K$ très allongé).

Cette anomalie pourrait répondre à différentes explications :

- Troubles du complexe prothrombine associé
- Présence d'un inhibiteur chez un de nos malades
- Atteinte tellement importante de la fonction plaquettaire qu'elle retentit sur la vitesse de coagulation.

Ce qu'il importe de souligner c'est que le diagramme est caractérisé par une extrême diminution de la constante a , et par une importante augmentation de r coïncidant avec des hémorragies cataclysmiques.

3) Le complexe prothrombinique est souvent moyennement perturbé ainsi que l'ont montré déjà P. CHEVALLIER, M. SAMAMA et COLOMBANI.

4) La fibrinolyse recherchée par des méthodes de sensibilité diverses (technique de DAUSSET, thromboélastographie) est restée négative au cours des trois seules recherches que nous avons pu faire.

Années	1957-1958	1958-1959	1957	1958-1959	1952	1953	1953	1944	1948	1953	1953	1949
Malades	Jeanne Marie B.	Sylvie R..	L..Suzanne	B..Henri	S..René	P..Yvonne	R..Geneviève	L..Marcel	C..Gabrielle	P..Paul	P..Renée	J..Jeanne
Age	15 ans	10 ans	24 ans	31 ans	49 ans	60 ans	56 ans	44 ans	49 ans	65 ans	43 ans	45 ans
Sexe	F	F	F	M	M	F	F	M	F	M	F	F
Antécédents	0	0	sans contact depuis 4 ans avec peinture de composition inconnue	0	0	0	0	examens de sang réguliers toujours normaux	syphilis traitée par bismuth RAA par propidon salicylate	0	0	0
Profession	écolière	écolière	ouvrière en faïencerie	charcutier	manoeuvre	sans	cultivatrice	nickleur	barmaid	comptable	sans	sans
Signes début	pâleur fatigue	pâleur fatigue	angine	angine	fatigue pâleur	fatigue pâleur	fatigue pâleur	fatigue pâleur gingivorragie	fatigue fièvre hémorragies	fatigue	?	?
Syndr. anémique	++	+++	++++	+++	++	+++	++++	+++	+++	+++	++++	++++
Syndr. hémor. ecchymoses	++++ 0	++++ ++	++ 0	++ 0	0 0	0 0	+++ ++++	+++	+++	0	0	0
Syndr. infectieux	0	angine surinfectée	angine	angine pyodermite nécrosante	0	0	stomatite abcès	0	stomatite	angine rhinite purulente	0	0
fièvre	++	++	++	++	+	+	++	+	+	+	+	+
Syndrome nerveux	0	0	0	++++	0	0	++	0	0	0	0	0
Syndrome osseux	0	0	0	++++	0	0	0	0	0	0	0	0
Splénomé- galie	0	0	percutable sur 2 T.D.	0	0	0	0	percutable sur 4 T.D.	largement percutable	0	0	0
Hépatomé- galie	0	légère	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adénopathie	0	0	0	+	0	0	0	+++	0	0	0	0
Traitement	transfusions Delta I cortisone mercapto-6- purine antibiotiques	transfusions Delta I cortisone mercapto-6- purine antibiotiques	transfusions Delta I cortisone antibiotiques	transfusions Delta I cortisone antibiotiques	transfu- sions anti- bioti- ques	transfusions antibioti- ques	transfusions antibioti- ques	transfusions	transfusions pénicilline deltaIcor- tisone	transfusions pénicilline	transfusions	transfusion antibioti- ques
Durée maladie	I mois	I mois et demi	2 mois	2 mois	5 mois et demi	I à 2 mois	2 mois	I mois	2 mois	2 mois	I jour à l'hôpital	2 jours à l'hôpital

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-

Au terme de cette étude portant sur l'histoire de douze malades, nous nous croyons autorisés à présenter la leucose à promyélocytes comme une entité clinique et hématologique particulièrement singularisée par les faits suivants :

1/ Le début précède rarement de plus d'un mois le diagnostic évident de la maladie, il est fait d'asthénie tenace et de pâleur, sauf dans deux cas où l'angine ouvre la scène.

2/ La période d'état se caractérise par la présence de trois syndromes essentiels :

a) le syndrome anémique absolument constant et souvent déjà très important au moment de l'hospitalisation.

b) le syndrome hémorragique existe sept fois sur douze variable dans son intensité et souvent dramatique par son abondance et sa généralisation dans les derniers jours de la maladie.

Il s'agit d'hémorragies muqueuses autant que viscérales, plus rarement d'ecchymoses (deux cas), exceptionnellement de purpura généralisé (un cas).

c) Le syndrome infectieux est toujours au minimum représenté par une notable élévation thermique. Dans la moitié des cas cependant les signes sont plus sévères : angine surinfectée, stomatite, rhinite purulente. Chez une malade, on note la présence d'abcès multiples disséminés sur toute la surface du corps, chez un autre

l'apparition d'une pyodermite d'allure nécrosante.

Il est en outre remarquable de signaler la rareté de certains éléments (hépatomégalie et splénomégalie palpables) la rareté des adénopathies (deux cas), des signes d'atteinte nerveuse (deux cas) et des douleurs osseuses (un seul cas).

3/ L'évolution de la maladie, rapide, inexorable, sans rémission, ne dépasse guère un ou deux mois, exceptionnellement un de nos malades a pu survivre 5 mois et demi.

4/ Le traitement d'une décevante inefficacité. Tout au plus peut-on espérer des transfusions répétées, de la Delta, déhydrocortisone, ou de la mercapto-6-purine, quelques jours de détente au cours desquels s'améliorent la fièvre, la pâleur et l'état général; mais les désordres fondamentaux de la leucose aigue demeurent permanents dans le sang et dans la moëlle osseuse.

5/ Le large éventail des âges s'étalant de 10 ans à 65 ans.

La prédominance marquée pour le sexe féminin (9 cas sur 12).

L'absence d'antécédents valables, d'irradiations ou d'absorption médicamenteuse

6/ L'étude hématologique confirme l'exceptionnelle gravité de la maladie.

- par la présence exclusive ou modérée de la cellule maligne promyélocytaire parfois difficile à classer dans les formes à tendance monocytoïde.

- par le triple effondrement des lignées : rouge, blanche et plaquettaire allant de pair avec les signes cliniques essentiels.

- par une hémostase toujours très défectueuse dont nous signalons les faits dominants.

a) thrombopénie constante mais parfois modérée (au-dessous de 100.000/mm³ dans cinq cas sur douze) et généralement associée à une diminution de la consommation de prothrombine, une rétraction du caillot nulle.

Le temps de saignement est constamment anormal.

b) retard à la coagulation enregistré par le tracé thrombodynamographique et pour lequel nous n'avons pas toujours d'explication.

c) absence de fibrinolyse au cours des trois seules recherches que nous avons faites.

d) complexe prothrombinique moyennement perturbé.

VU le Doyen
BINET

VU le Président
MARCHAL

VU le Recteur
SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-

- BESSIS et DREYFUS - Considérations sur les leucémies humaines
cytologie et nosologie. Semaine des Hôpitaux 14 Juillet
1948 N° 53.
- BESSIS - Différenciation et maturation des cellules leucémi-
ques et considérations cytologiques et cliniques.
Revue d'hématologie T.9 N° 4 1954.
- OLMER et BOUDOURESQUE - Formes intermédiaires entre leucose
aigue et leucose myéloïde. Annales médicales Avril 1937
p. 265 41 N° 4.
- BESSIS - Contribution à l'étude de la cytologie sanguine.
Revue d'hématologie T. 1 N° 1 p. 45 à 69.
- BERNARD J. et BOIRON - Les anémies préleucoblastiques de la
leucose aigue. Le Sang 1954.
- BERNARD Jean - MATHE G. et BOULAY J. - GEOARD B. - CHOME J. -
Leucose aigue à promyélocyte (étude portant sur 20 cas).
(A paraître dans le Journal suisse médical).
- BOUSSER-CAYALA - de MONTIS - Un cas de leucose aigue leucopé-
nique à myélocytes. Le Sang 1946 N° 2 79 à 83.
- DROUET P. - HERBENVAL R. (Nancy) - Etude critique de la leucose
aigue monocyttaire. Le Sang 1944.
- FONTAIN-VERGER-GILLARDEAU - Les leucoses aigues à forme para-
myélocytaires chez l'enfant. Journal de médecine de
Bordeaux Mars 1956.
- MALLARME Jacques - Classification et développement hématolo-
gique de la leucose aigue. Presse Médicale 2 Mars 1946.

MARCHAL G. et MALLET - Leucémies myéloïdes aiguës. Le Sang
1946 N° 2 p.83.

MEAUME Jean - Les formes cytologiques des leucoses aiguës.
Thèse 1959.

MORELS, MOURIQUAND (Lyon) - Un cas de leucose aigue à promyé-
élocytes contenant des inclusions neutrophiles en bâ-
tonnet MONTPELLIER Médical N° 5 - Novembre 1952.

PITTALUGA et BESSIS - Sur les caractères cytologiques du promyé-
locyte et sur le hiatus leucémique. Société d'hémato-
logie 6 Mai 1940.

Presse Médicale 1940 N° 49-50.

Le Sang p. 325-341 1940.

Presse Médicale Paris 1954 N° 77.62.

POINSO-BOUDEL-PAYAN-REDON - Les leucoses aiguës dites myélocy-
taires. Semaine des Hôpitaux 10 Février 1953.

